

## 細胞質内封入体を伴う特異な家族性失調症

—組織学的, 組織化学的および電子顕微鏡的検討—

金沢大学医学部神経精神医学講座

中 村 一 郎  
福 谷 祐 賢  
小 林 克 治  
川 崎 康 弘  
宮 津 健 次  
勝 川 和 彦

富山医科薬科大学医学部精神神経医学講座

倉 知 正 佳  
金沢医科大学神経精神医学講座  
鳥 居 方 策

(平成1年11月16日受付)

血族結婚歴を有し, 振戦, 運動失調, 難聴, 深部知覚低下, 自律神経症状など多彩な神経症状と脳脊髄液の異常を伴い, 十代後半に発症し長期経過を示す1家系3同胞例(男2人, 女1人)のうち, 1同胞(49歳, 男性)の剖検例を組織学的, 組織化学的, 電顕的に検討した. 中枢神経系では脳幹・小脳核・脊髄中間灰白質の神経細胞, グリア細胞, 脳室上衣細胞, 脈絡叢上皮細胞に, 末梢神経系では後根神経節・腹腔神経節・腸管の壁在神経節の神経細胞, 外套細胞, シュワン細胞に, 一般臓器では腎の遠位尿細管の上皮細胞, 睪丸の曲精細管の精細胞に円形顆粒を含む細胞質内エオジン好性封入体(intracytoplasmic eosinophilic inclusion, IEI)が出現した. このIEIは, 組織化学的に蛋白質から成り, 電顕的に粗面小胞体(rough-surfaced endoplasmic reticulum, RER)の槽内に存在する微細な顆粒状物質と電子密度大で均質な円形小体として示された. IEIは, 神経系を主座とする代謝障害から生じた異常代謝産物の細胞内蓄積を示す所見であり, この蓄積物質はRERの蛋白質代謝異常から生じたものと推測された. さらに血族結婚の存在と両性の同胞出現から, 本症例は常染色体性劣性の遺伝性代謝性障害に属する特異な疾患であることが示唆された.

---

**Key words** unusual familial ataxia, siblings, intracytoplasmic inclusion, rough-surfaced endoplasmic reticulum, autosomal recessive

---

神経変性疾患(neurodegenerative disease)は病理学的に単純な神経細胞の変性, 脱落を特徴とする原因不明の一次性変性過程を示すものと, 生化学的異常を伴う代謝性疾患による二次性変性過程を示す2群に分類される. この中で家族性あるいは遺伝性失調症と呼

ばれる疾患の大部分は前者に属し, “脊髄小脳変性症”という名称で一括されてきた<sup>1)</sup>. 一方脊髄小脳変性症と考えられる症例の一部に, 生化学的異常や代謝障害の存在が指摘されている<sup>2)-10)</sup>.

著者らは, 血族結婚を有する1家系に脳脊髄液

Abbreviations: CNS, central nervous system; CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; H-E, hematoxylin and eosin; IEI, intracytoplasmic eosinophilic inclusion; PNS, peripheral nervous system; RER, rough-surfaced endoplasmic reticulum

(cerebrospinal fluid, CSF) の異常と、進行性運動失調・振戦を始め、多彩ではあるが類似の臨床症状を呈する3同胞例を経験し、この内1同胞の剖検例の中樞神経系 (central nervous system, CNS) と末梢神経系 (peripheral nervous system, PNS) および一般臓器の一部に、細胞質内エオジン好性封入体 (intracytoplasmic eosinophilic inclusion, IEI) が出現することを見出した。この論文では、上記の組織における IEI の出現する細胞の分布と密度、IEI の組織化学的性質および超微構造の特徴について記載し、遺伝性代謝障害の観点から考察を加える。

### 症 例

症例. 49歳 (1935-1984年), 男性 (図1のIV-6)。

家族歴: 図1に示したように父母 (III) は従兄結婚で、父母両系の祖父母 (II) も共に従兄結婚で、しかも配偶者同志が互いに兄弟の関係にある濃厚な血族結婚が認められる。父母、祖父母には精神神経疾患の存在は否定されている。同胞は8人で、IV-1と2は乳児期に死亡、IV-3, 5と8には現在まで特に神経症状はみられない。IV-3 (67歳, 1989年) には特に症状は認められなかったものの、60歳の時本人の承諾を得てCSFが採取された。その時の蛋白量は正常上限 (40mg/dl) を示したが、キサントクロミーはみられなかった。IV-4とIV-7には、この症例と極めて類似した神経症状が認められる。現在前者は62歳で某病院に入院しており、後者は49歳でいずれも生存中である。なお後者は36歳の時、著者らの診察を1回受けたが検査を拒否し、それ以後の受診もなく最近の状態は不明であるが、IV-3の陳述では就業 (職種不詳) しているとのことである。診察当時既婚で1児がいた。こ

の症例とIV-4は未婚で子孫はいない。IV-3, 5, 7と8の子孫には、特に神経症状を呈する者はいないとされているが未確認である。

教育歴: 新制中学卒, 成績中位。

既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 中学卒業後、家業 (農業) を手伝っていた。19歳頃より何かしようとする (コップで水を飲む, 字を書くなど) と、自然に手が震えるようになって来た。始めは両手のみであったが、1年後この震えは頭部や下肢に広がり、精神的緊張で顕著となり、飲酒で軽減した。また顔面、軀幹に発汗が目立ち、また舌がもつれて速く喋ることが困難になったため、23歳の時金沢大学医学部付属病院神経科精神科に入院した。

入院時所見: 外見上身体各部位に奇形、形成異常なし。顔面に著しい発汗がみられた。神経学的には眼瞼は右側がやや狭小で、軽度の眼瞼下垂が認められたが、眼球運動は正常で眼振はみられない。瞳孔は縮瞳、左右不同 (右<左)、不正円 (上下に楕円) 形で、対光反射、輻輳反射はいずれも緩除で、所謂緊張性瞳孔に類似の徴候を呈していた。発語は不明瞭かつ緩除であった。また軽度の難聴が認められた。四肢では筋萎縮はみられず粗大力量も保たれ、筋の緊張と深部腱反射も正常範囲内にあった。上肢では動作時の振戦が顕著で交互変換運動も拙劣で、軽度の測定過大もみられた。下肢では、Romberg 徴候はみられないが、片脚起立が不能で歩行時には開脚し大腿でふらつき、失調性歩行が疑われた。

精神医学的には神経質で敏感な性格を示したが、その他には特記すべき所見は見当らなかった。

入院後経過: 罹病期間約30年の経過の大半が当科外来および病棟にて観察された。初回入院中 (約1年間) は状態は殆ど不変で、新たな神経症状が出現することはなかったが、些細な事に不機嫌、易怒的となり、性格の変化が疑われた。その後の約6年間は外来通院を続けたが、振戦と運動失調が徐々に増悪した。30歳の再入院時に眼瞼下垂の程度、瞳孔症状、発汗過多は殆ど不変であったが、四肢の筋緊張低下、深部腱反射の減弱 (下肢で消失)、両側の Babinski, Rossolimo 反射の出現、難聴の増悪、深部知覚 (位置覚・振動覚) の低下等が認められた。40歳頃からは歩行時の転倒が多く、つたい歩きとなったが、起立可能で Romberg 徴候は陰性であった。またこの頃より排尿障害 (残尿, 失禁) が出現し、一過性かつ反復性の下痢、便秘、腹痛などの消化器症状も認められた。45歳から臥褥状態となり、気道および尿路感染を繰り返し、49歳 (1984年) の時、慢性的心・呼吸不全にて死亡

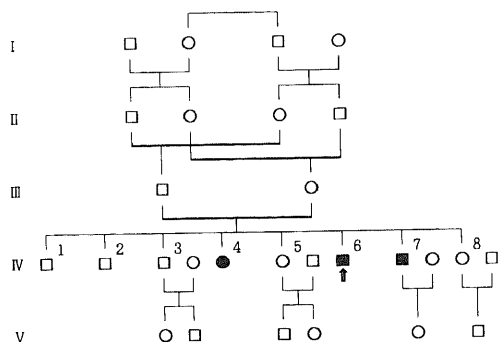


Fig. 1. Pedigree of the family. Black squares and circle indicate siblings affected, and arrow the present case.

Table 1. Total protein and its fraction of the serum and CSF

	Serum	CSF
TP	7.0g/dl (6.5~8.2)	192.5mg/dl (21~39)
PF		
Pre-albumin	(negative)	? (4.7~7.7)
Albumin	69.6% (60.3~73.7)	72.8% (57.0~67.0)
$\alpha_1$ -globulin	2.7% (1.2~5.5)	3.7% (3.9~5.7)
$\alpha_2$ -globulin	8.6% (5.6~10.6)	5.5% (4.4~6.6)
$\beta$ -globulin	6.9% (5.1~11.9)	11.3% (12.5~15.1)
$\gamma$ -globulin	12.0% (7.2~18.4)	6.5% (5.8~9.6)
A/G ratio	2.29 (1.45~2.68)	2.68 (1.32~2.19)

Cellulose acetate method. TP, total protein; PF, protein fraction; parentheses, standard values; question mark, no description in the report.

した。

検査所見：血液生化学，末梢血，検尿には有意な所見はみられない。繰り返し採取された CSF は，恒常的な軽度のキサントクロミーと蛋白増加 (50~230mg/dl, 正常値：40mg/dl 以下) を呈し，細胞増多は認めない。因みに1979年4月 (44歳時) の血清と CSF の所見を表1に示した。キサントクロミーは，分光光度計にてヘモグロビン由来とされた。心電図，筋電図，末梢神経伝導速度に異常を認めず，脳波は低振幅7~8Hzの徐波化を呈していた (図2)。神経放射線医学的には頸動脈写は正常で，初期の気脳写とその後の経時的な頭部の断層撮影法 (computed tomography, CT) は，進行性の大脳・小脳萎縮を示した (図3)。染色体は46, XY で形態にも異常は認めない。

#### 材料および方法

神経系には表4に示した染色法を用いて検討した。なお PNS には hematoxylin and eosin (H-E) から PAS までの染色法で，一般臓器には H-E と，一部の臓器には PAS, PAM 染色も加えて観察した。電顕資料は，剖検時に採取された未固定の歯状核を含む小脳組織と，ホルマリン固定後の側脳室壁，側脳室脈絡叢，後根神経節，前根と後根，腹腔神経節，小腸，大腸，直腸，腎および睪丸から切り出された。小組織片は磷酸緩衝2.5%グルタルアルデヒドで固定し，同一緩衝1% OsO<sub>4</sub>で後固定し，エポン包埋の1 $\mu$ m切片にはトリジンブルー染色を施した。超薄切薄片には酢酸ウランとクエン酸鉛で染色し，H-600型 (日立製作所，東京) と JEM-100B 型 (日本電子，東京) の電顕で観察した。

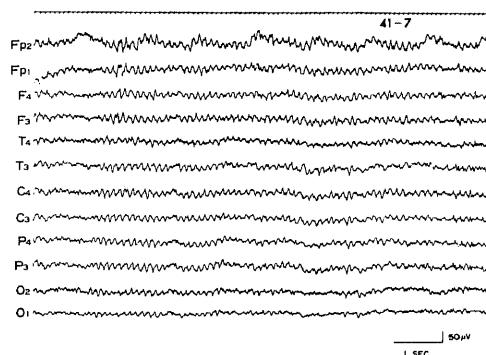


Fig. 2. EEG at age 31. Abbreviated words, Fp<sub>2</sub> to O<sub>1</sub>, arranged at the left margin, denote active electrodes in reference recording.

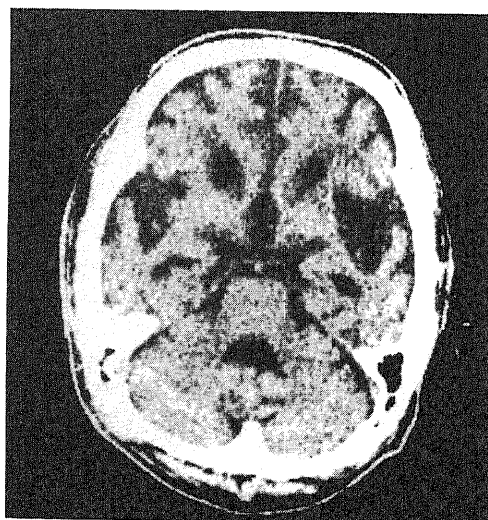


Fig. 3. Cranial CT showing a moderate brain atrophy.

## 成 績

## I. 肉眼所見

## 1. CNS

脳重は1,105g. 脳軟膜は軽度に混濁し、脳は全体的に萎縮性で、大脳では脳回の萎縮、脳溝の拡大が軽度であり、また中脳、小脳、橋も若干萎縮性であったが、限局性病変は認められなかった(図4). 脊髄も軽度に萎縮性であった。剖面では大脳白質の狭小化と脳梁の菲薄化がみられ、両側の側脳室の中等度の拡大と側脳室および第III脳室の脈絡叢の萎縮がみられた。中脳、橋には著変ない。小脳、延髄には歯状核、オリブ核に軽度の萎縮がみられた。

脊髄は全体的にやや細く、萎縮していたが、限局性病変はみられなかった。なお脊髄の前根、後根にも著変は認めない。

## 2. 一般臓器

全般的に軽度に萎縮性で、肺には鬱血と水腫および気管支肺炎、また両側腎盂結石、膀胱結石、慢性両側腎盂炎が認められた。直接死因は気管支肺炎による呼吸不全とされた。

## II. 光顕所見

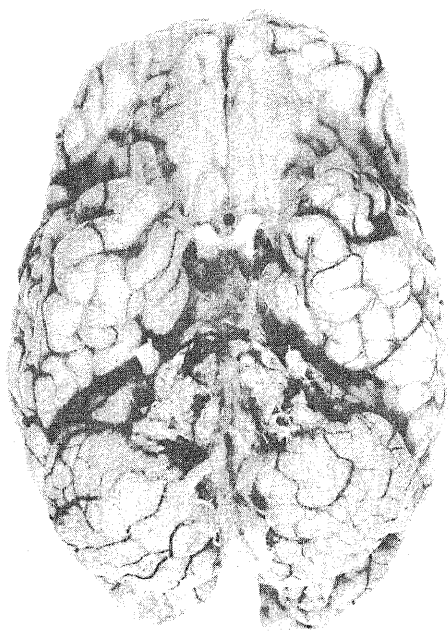


Fig. 4. Basilar view of the brain.

Table 2. Topography and density of cells with IEIs in the CNS

NEURONS:			
Cerebral cortex	(-)	Pons	
Thalamus	(-)	Pontine nuclei	(-)
Hypothalamus	(2+)	Vestibular nucl.	(2+)
Paraventricular nucl.	(2+)	Cochlear nucl.	(2+)
Subthalamic nucl.	(3+)	Reticular formation	(2+)
Mammillary body	(3+)	Medulla oblongata	
Basal ganglia		Dorsal nucl. (vagal nerve)	(2+)
Caudate nucl.	(-)	Gracile nucl.	(3+)
Putamen	(-)	Cuneate nucl.	(3+)
Globus pallidum	(2+)	Reticular formation	(2+)
Midbrain		Cerebellum	
Oculomotor nucleus	(2+)	Cerebellar nuclei	(2+)
Substantia nigra	(1+)	Spinal cord	
Nucleus ruber	(-)	Intermedial grey	(2+)
Reticular formation	(2+)		
GLIA CELIS:			
Grey matter	(1+)		
White matter	(3+)		
EPENDYMAL CELLS:	(2+)		
CHOROIDAL CELLS:	(3+)		

Density of cells with IEIn: (1+), low; (2+), moderate; (3+), high; (-), not observed; Nucl, nucleus.

## 1. CNS

IEI を持つ細胞の分布とその密度を表 2 に示した。

大脳皮質の神経細胞は数、形態ともに良く保たれ、細胞構築に異常はなく、視床にも著変はみられなかったが、基底核以下の灰白質の一定部位の神経細胞の細

胞質内に大小様々な IEI が出現し、IEI の内部にエオジン強陽性の円形顆粒 (granule) が頻繁に含まれていた (図 5)。IEI は通常、細胞質の辺縁に出現する傾向が強いが、核周部の大部分を占める時もある。しかし、小脳歯状核とオリーブ核を除いて、明らかな細胞

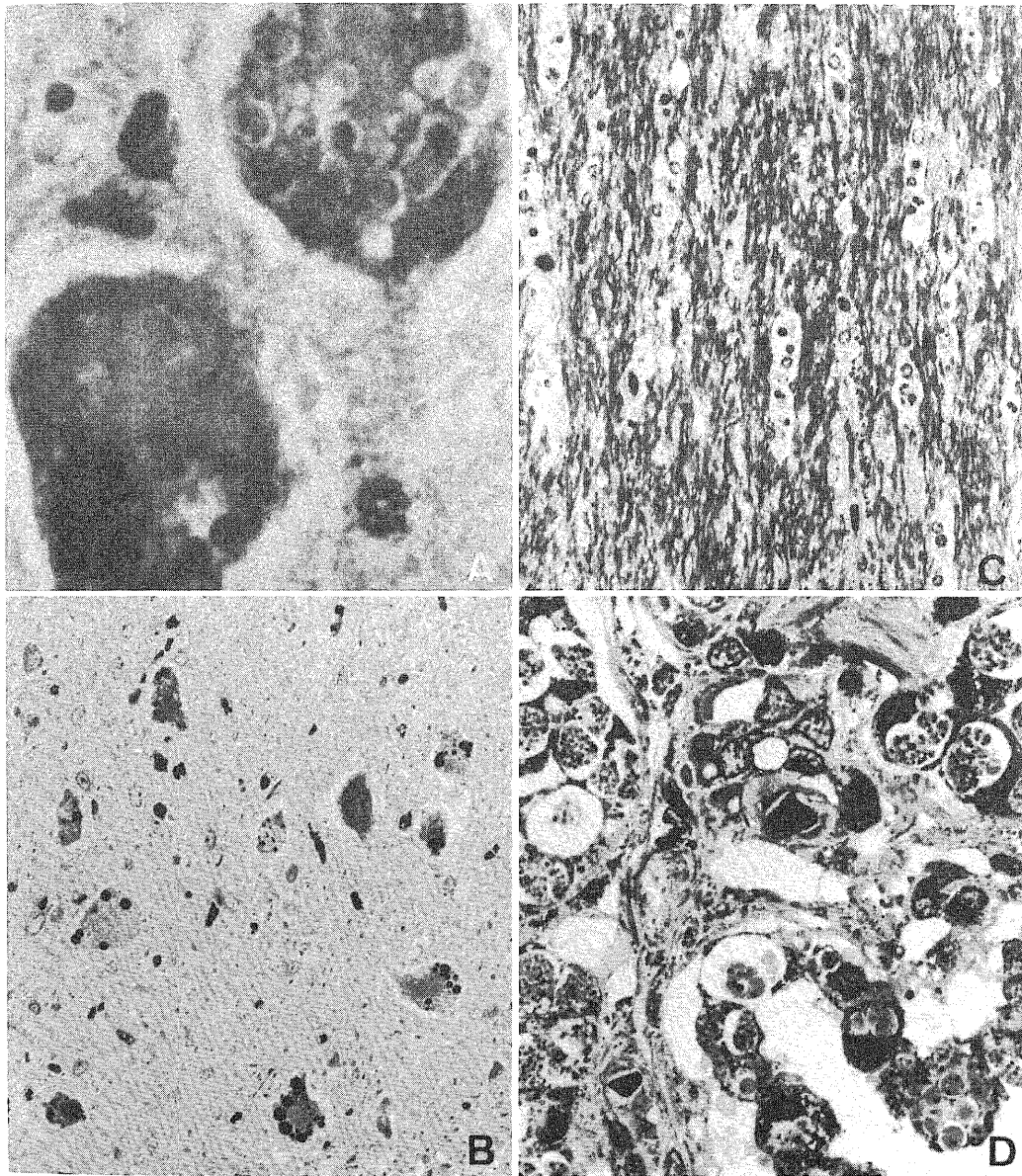


Fig. 5. Cells with IEIs in the CNS. A. Two dentate neurons contain IEIs with or without granules. H-E,  $\times 1000$ . B. IEIs with granules are observed in most dentate neurons. Azan,  $\times 200$ . C. Many IEIs with granules are seen between myelinated fibers in the corpus callosum. Toluidine blue,  $\times 200$ . D. Most choroidal cells with IEIs show marked swelling. Toluidine blue,  $\times 400$ .

脱落はなく、また歯状核を除いては線維性グリオースもみられなかった。軽度ではあるが、唯一の線維性グリオースを呈した小脳歯状核には軽度の細胞脱落があり、残存する神経細胞の大部分は腫大、萎縮のいずれかの変化を呈し、これらの細胞の多数に円形顆粒を有する IEI が観察された (図 5A, B)。オリブ核神経細胞には軽度の萎縮と脱落がみられた。脊髄では IEI は中間外側核、背核、仙髄の中間内側核などの中間灰白質の神経細胞に頻繁に観察された。また、CNS のすべての灰白質にはグリア細胞核に接して IEI がしばしば出現していた。

白質では、前頭葉深部白質で組織の粗鬆化がみられた。皮質下白質や脳梁など肉眼的に萎縮した部位では、軸索変性や脱髄はみられず、線維性グリオースも認められなかった。しかし白質では無数の IEI が出現し、その多くはグリア核に近接していた。特に有髄神経線維が密集した脳梁、皮質下白質、内包、小脳脚、小脳髄板等で極めて顕著であった (図 5C)。

脳室上衣細胞では側脳室から脊髓中心管までの全ての部位で IEI が観察されたが、出現頻度は第 4 脳室壁の上衣細胞で高かった。側脳室壁には、無数の脳室壁小結節がみられ、この小結節の表面には上衣細胞層が欠落していたが、小結節を形成する増殖した星状膠細胞に、しばしば IEI が出現した。また脳室上衣のグリア膜にも同様の IEI が認められた。

脈絡叢では、いずれの部位の脈絡叢上皮細胞も丸みを帯びて脹らみ、これらの細胞に IEI が観察され、核は細胞質の辺縁に圧排されて扁平ないしは三日月状に変形していた (図 5D)。上皮下では結合組織の増殖があ

り、小動脈に石灰沈着像が散見された。

## 2. PNS

IEI を持つ細胞の分布とその密度を表 3 に示した。

後根神経節は、両側の第 4 腰神経より得られた。大きな空腔で占められた神経細胞が少数存在したが、全体として細胞の減数は目立たず、residual nodule も認めない。しかし、神経細胞の周囲と細胞間隔には増殖した組合組織線維が認められた (図 6A, D, E)。IEI は大型細胞で出現頻度が低く小型細胞で高かった。円形顆粒は CNS の神経細胞に比べ一般に小さい (図 6A)。大型、小型の細胞に無関係に、外套細胞には IEI の出現が著しい (図 6D)。

腹腔神経節では、丸みを帯びた神経細胞の殆ど全てに多数の IEI が観察されたが円形顆粒の出現は極めて低く (図 6B)、外套細胞の IEI も稀であった。

壁在神経節では、食道から直腸までの全ての腸管の筋間、粘膜下の両神経叢の神経細胞に IEI が高頻度に見出された (図 6C)。外套細胞の IEI は、腹腔神経節同様に稀にしか見られなかった。

末梢神経線維では、検索し得た部位 (上記の神経節、前根、後根、骨格筋と胸腹部臓器周辺の線維束) のシュワン細胞核に接近して時々 IEI が認められた (図 6E)。

## 3. 一般臓器

表 3 に示したごとく、IEI は検索した限り腎と睾丸にのみ認められ、その他の臓器には全く見出だすことができなかった。腎では遠位尿細管の上皮細胞に、睾丸では曲精細管の精細胞に、IEI が比較的頻繁に観察された (図 7A, B)。睾丸を観察中、稀に精細管の外側の結合組織内の細胞に IEI が出現した (図 7C)。

Table 3. Topography and density of cells with IEIs in the PNS and general organs

PNS			
NEURONS:		SCHWANN'S CELLS:	
Dorsal root ganglion	(2+)	Dorsal root ganglion	(2+)
Celiac ganglion	(3+)	Celiac ganglion	(2+)
Intramural ganglia	(3+)	Enteric plexus	(1+)
SATELLITE CELLS:		Spinal nerve roots	
Dorsal root ganglion	(3+)	Ventral roots	(1+)
Celiac ganglion	(1+)	Dorsal roots	(1+)
Intramural ganglia	(-)	Other PNS fibers	(1+)
General organs			
EPITHELIAL CELLS:			
Distal renal tubules of the kidney		(2+)	
Convolutated seminiferous tubules of the testicle		(2+)	

Density of cells with IEIs: (1+), low; (2+), moderate; (3+), high; (-), not observed.



## II. 組織化学所見

表4のごとく, IEI は円形顆粒 (granule) を含め脂質, 糖質には反応性を全く示さず, 蛋白質の反応を示した.

## III. 電子顕微鏡所見

周知のごとく, ホルマリン固定資料は細胞の微細構

造が破壊されるため, 比較的保存状態の良い後根神経節を除いて主に IEI の存在の確認に用いた. 剖検時採取の小脳組織は, 死後変化と思われる細胞間隔の開大, 細胞限界膜の断裂などが認められたが, 各細胞の胞体の微細構造は比較的保たれていた.

### 1. 神経細胞

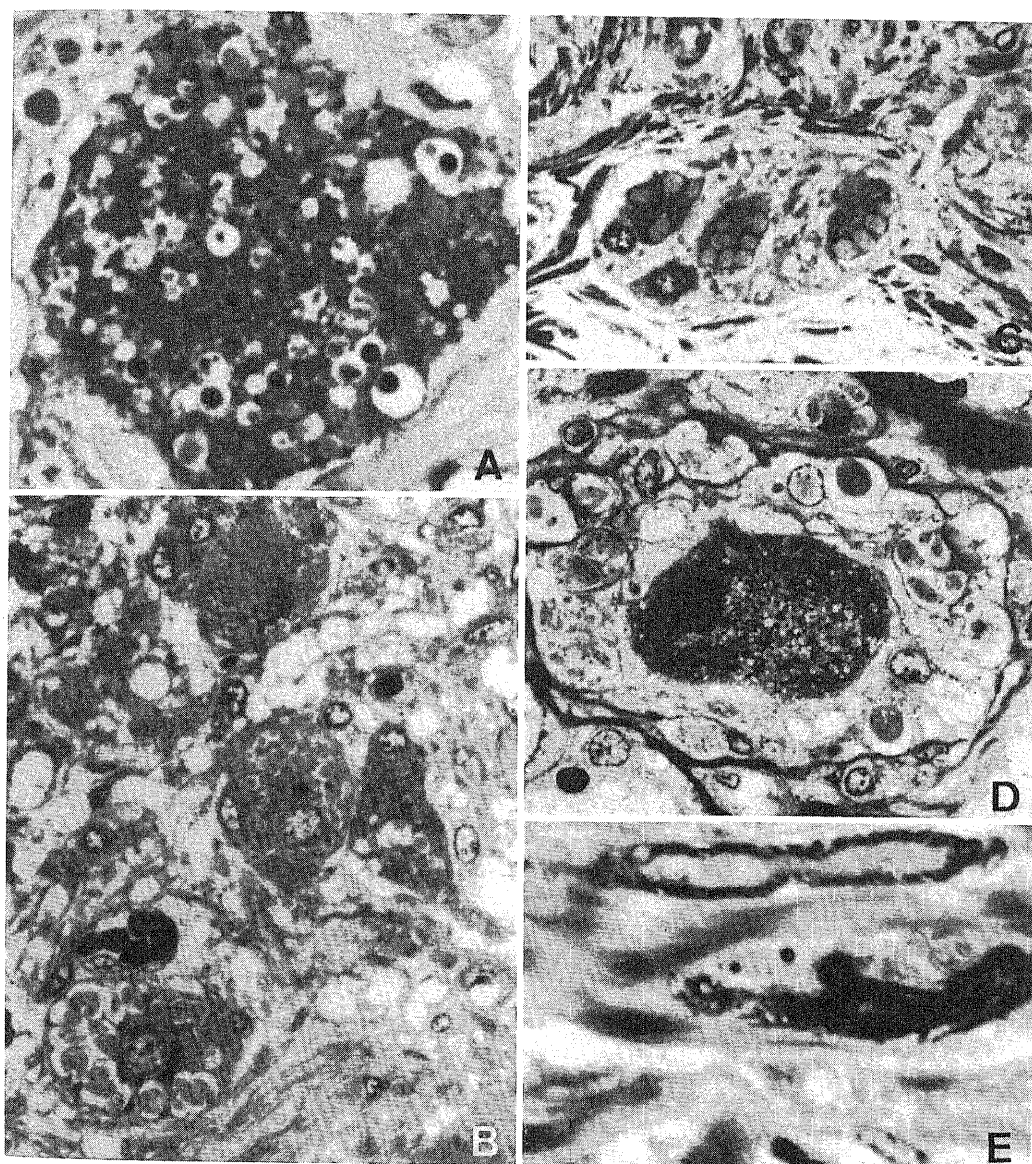


Fig. 6. Cells with IEIs in the PNS. A. A dorsal root ganglion cell with numerous IEIs. In some of them granules are observed.  $\times 1000$ . B. IEIs without granules in the perikaryal periphery of celiac ganglion cells.  $\times 400$ . C. IEIs in Meissner's plexus neurons.  $\times 200$ . D. IEIs with or without granules are observed in most satellite cells. Proliferated connective tissue fibers are also observed around these cells.  $\times 400$ . E. A Schwann cell in the dorsal root ganglion contains an IEI with granules.  $\times 1000$ . A-E: toluidine blue.

光顕上、IEI が頻繁に観察された歯状核神経細胞では、IEI は大小様々で多くは類円形を呈し、一層の膜に取り囲まれた微細顆粒状物質からなり、また円形顆粒はしばしば IEI の中心部に、径  $1 \sim 5 \mu\text{m}$  前後の、1 個ないし複数の電子密度大で均質な円形小体として示された (図8A)。通常顆粒状物質と小体との境界は鮮明で、顆粒状物質は表面の平滑な小体の外縁で密度を減じている。しかし小体の表面が微細な凹凸を呈し、

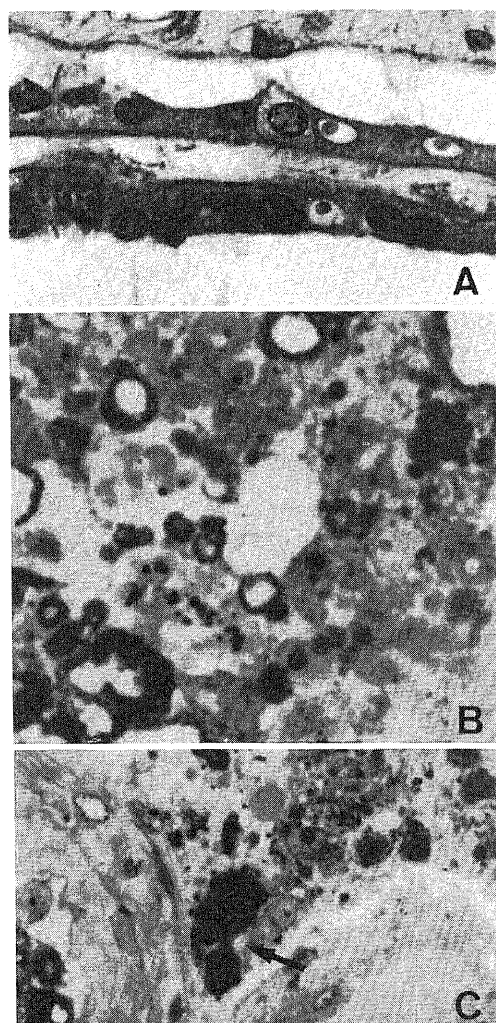


Fig. 7. IEIs in the kidney and testicle. A. Several epithelial cells of distal renal tubules have one IEI or more. H-E,  $\times 400$ . B. IEIs with granules in a seminiferous epithelial cell. Lipid droplets show an irregular vacuolar structure. Toluidine blue,  $\times 1000$ . C. IEIs with granules within an unknown cell in tissue space between convoluted seminiferous tubules (arrow). Toluidine blue,  $\times 400$ .

この物質と連続している像も観察された。IEI の大小と小体の大小とは一致しないが、小さい IEI には小体の出現頻度は低く、小体の大きい時には周囲の顆粒状物質の層は薄い傾向がみられた。また IEI にはリボゾームを伴った細胞質の湾入のみられるものや、粗大凹凸状を呈する不規則なものもみられた (図8B)。IEI を取り囲む一層の膜の外面にリボゾームが付着し、時折この膜は IEI 周囲の粗面小胞体 (rough-surfaced endoplasmic reticulum, RER) に連続していた。稀に IEI の膜が外側核膜に直接移行する像もみられた。IEI の周囲の細胞質には多くの自由リボゾームが観察された。

後根神経節では、大型・小型細胞共に IEI を含んでいたが、特に後者では頻繁に小径の IEI が核周部全体に分布していた (Fig. 9)。大型細胞には、時々 IEI の小体に極めて類似した小正円形の均質な顆粒が出現したが、この顆粒は、エオジン好性でヒトや実験動物の神経細胞に出現する intramitochondrial inclusion body<sup>11-13</sup> に一致する像を呈していた (図9B)。

腹腔神経節、壁在神経節では光顕所見に一致して神経細胞の大半に IEI が観察された。しかし、両神経節では IEI の形態に差異があり、前者には多数の IEI が出現し、小体を持つものは少数であったが、後者の細胞、特に粘膜下神経叢では、IEI は少数ではあるが大型で、小体を持つ頻度も比較的高かった。

## 2. グリア細胞

核周部のグリア線維の有無、核の構造、有髄線維との関連などから、星状膠細胞 (図8C) と稀突膠細胞 (図8A) を区別した。この区別によると IEI は両細胞に出現したが、後者に極めて頻繁に観察された。

## 3. 脳室上衣細胞と脈絡叢上皮細胞

脳室上衣細胞の IEI は、グリア細胞と基本的に同一の構造を示した。光顕所見と同様に大半の脈絡叢上皮細胞に IEI が出現し、この IEI は細胞質の大部分を占め、核は変形して胞体の辺縁へ圧排されていた。IEI の形は不規則でリボゾームを伴う細胞質の著しい湾入と多数の小径の小体がみられた (図10)。間質には無数の結合組織線維が観察された。

## 4. 周皮細胞

この細胞の IEI は光顕では見出し得なかったもので、電顕でその存在が明らかになった。通常 1 個の IEI が、核に接して出現していた (図11)。

## 5. 外套細胞とシュワン細胞

両細胞の IEI は類似し、大型で 1 個の細胞に 1 個～3 個出現し、複数の小径の小体を持つことが多い (図9A)。これらの IEI には細胞質の湾入もみられ、しば



しば核の圧排像もみられた。

6. 腎の遠位尿管上皮細胞と睪丸の曲精細管の精細胞

腎では IEI は、橢円形あるいは不整形で時に細胞質の流入がみられ、睪丸では不規則な形を呈していた(図12)。両細胞の IEI の小体はいずれも小型であった。

## 考 察

この症例の多彩な神経症状は(1)運動系、(2)知覚系、(3)自律神経系の3種に大別され、(1)には運動失調・振戦・錐体路徴候、(2)には難聴・深部知覚低下、(3)には瞳孔症状・眼瞼下垂・発汗過多・腹部症状・排尿障害、などの症状が挙げられる。個々の症状についてはヒトの機能解剖学の知見に従うと表2と3から明らかなように運動失調は、CNS では小脳歯状核・楔状束核・薄束核・脊髄中間灰白質(背核)、PNS では後根神経節、振戦は小脳歯状核・淡蒼球・視床下核、難聴は聴神経核、深部知覚低下は後根神経節、瞳孔異常と眼瞼下垂は傍室核・動眼神経核、発汗過多には傍室

核・脊髄中間灰白質(外側核)、腹部症状には傍室核・腹腔神経節・壁在神経節、排尿障害には傍室核・脊髄中間灰白質(内側核)の病変がそれぞれ関与していることが推定される。一方、(1)の錐体路徴候については錐体路自体に特異的所見は見られなかったが、錐体路に出現した封入体を持つ無数のグリア細胞との間に因果関係を求めることができる。白質のグリア細胞に広汎に出現した IEI が神経線維の機能に影響を及ぼし、錐体路徴候を含めた殆どすべての神経症状を修飾していたと推測される。シュワン細胞の IEI にも類似の作用機序が想定される。他方、IEI を持つ外套細胞の著しい出現のみられた後根神経節では、これらの細胞の神経細胞の機能に与える影響も無視できない。今回検索した自律神経節は一部にすぎず、自律神経症状のすべてを説明することは困難であるが、未検索の他の自律神経節にも同様の変化が生じていた可能性が高い。なお腎機能と睪丸の機能(特に造精機能)については、前者には尿所見その他に目立つ異常はなく、後者にもこの症例や姉(III-4)に子孫はいないが弟(III-7)に実子がいることから、IEI の両臓器の機能への

Table 4. Reactions of the IEIs and granules to histochemical staining methods

Stain	Reaction	
	IEIs	Granules
Hematoxylin-Eosin	Positive: light red	Positive: deep red
Nissl (cresyl violet)	Negative	Negative
Luxol Fast Blue	Positive: light blue	Positive: blue
Azan	Positive: light blue	Positive: brilliant red
Bodian	Positive: light brown	Positive: brown
Periodic acid-Schiff	Negative	Negative
Best-carmin	Negative	Negative
Sudan III	Negative	Negative
Sudan Black B	Negative	Negative
Oil red O	Negative	Negative
Holzer	Negative	Negative
PTAH	Negative	Negative
Millon	Negative	Positive: light brown
DMAB	Negative	Positive: light blue
Tetrazonum	Negative	Positive: light brown
Feilgen	Negative	Negative
Prussian blue	Negative	Negative
Toluidine blue*	Positive: light blue	Positive: dark blue
Protein digestion test**	Digestive	Digestive

PTAH, phosphotangstic acid-hematoxylin; DMAB, p-dimethylaminobenzaldehyde; \*, osmium tetroxide-fixed, epoxy resin-embedded tissue sections (the other staining methods were performed, using formaldehyde-fixed, paraffin-embedded tissue sections); \*\*, proteinase K and pronase.

影響は無視し得る程度のものではあったのかも知れない。

CSF の異常は、この症例の臨床検査の中で唯一の極めて特異的な所見であった。蛋白増加は様々な疾患に出現し、多くは細胞増多を伴い、キサントクロミーは頭蓋内の出血に引き続いて出現する。この症例のキサントクロミーは、分光光度計にてヘモグロビン由来であることが既に判明している。すなわちこの症例では、頭蓋内のどこかに間断なく持続する少量の出血が存在することになる。しかし、脳血管写、頭部 CT に粗大な出血の所見はなく、繰り返し採取された CSF に赤血球は認められず、また今回の検索によっても出血の証拠を見出し得なかった。一方、この症例の脈絡叢には顕著な変化が認められ、側脳室と第Ⅲ脳室の脈絡

叢は著しく萎縮し、IEI によって上皮細胞は腫大し、間質には増殖した結合組織線維が認められた。これらの所見と脈絡叢の持つ機能<sup>17)</sup>および IEI の組織化学的所見 (IEI は蛋白質性物質) から、CSF の異常と脈絡叢との間には密接な因果関係が示唆される。また脈絡叢が著しい IEI の出現によって二次的に変性し、その結果破綻した血液-髄液関門<sup>18)</sup>が、CSF の異常を招来したとも推測し得る。しかし IEI の生化学が不明な現在、この症例の CSF の異常について結論を下すことはできない。

この症例の IEI は RER 槽内の封入体 (intracisternal inclusion) であり、その基本構造はエオジン弱陽性で電子密度小の微細顆粒状物質と、エオジン強陽性で電子密度大で均質な正円形の小体とで同心円性の

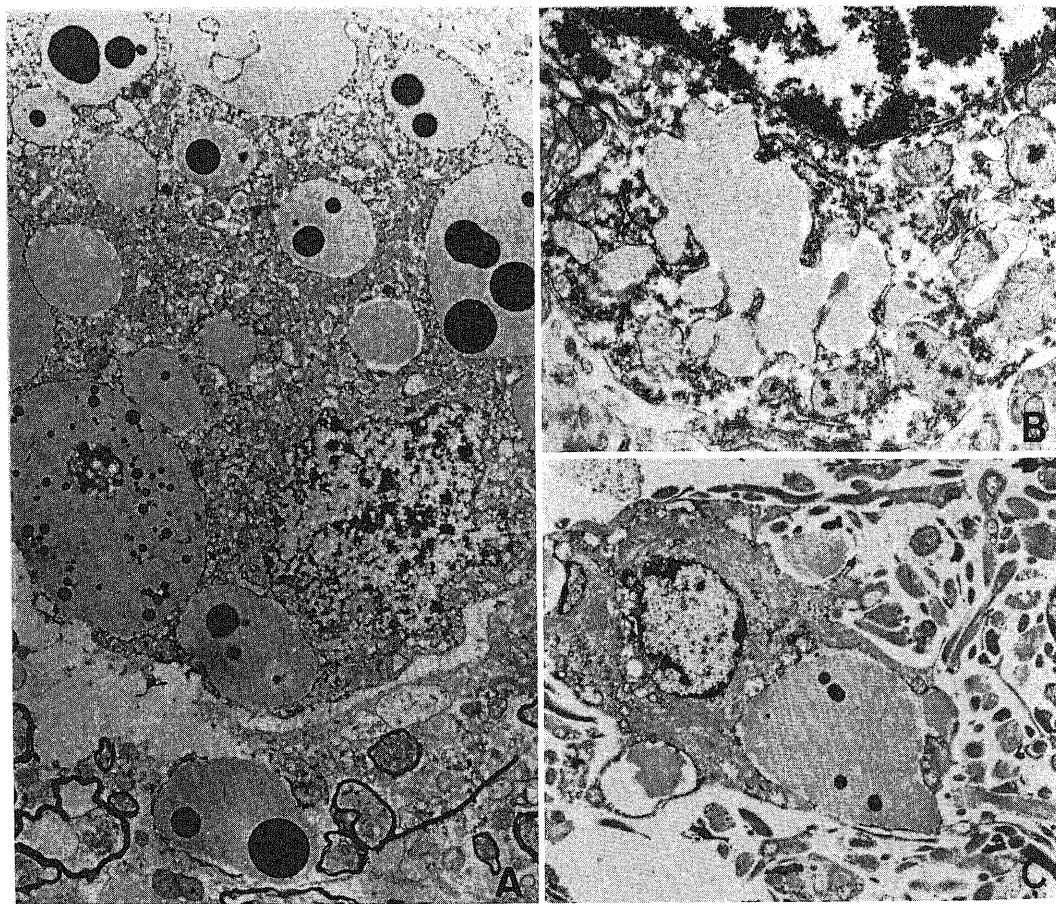


Fig. 8. Electron micrograph of the CNS. A. Low magnification of a dentate neuron containing many IEIs with or without dense cores. The nucleus shows eccentricity. In the bottom an IEI with two dense homogeneous bodies is seen in an oligodendroglial cell.  $\times 3500$ . B. An IEI in a dentate neuron shows an irregular shape.  $\times 11000$ . C. An astroglial cell with IEIs is observed in the subependymal glial layer.  $\times 3500$ .

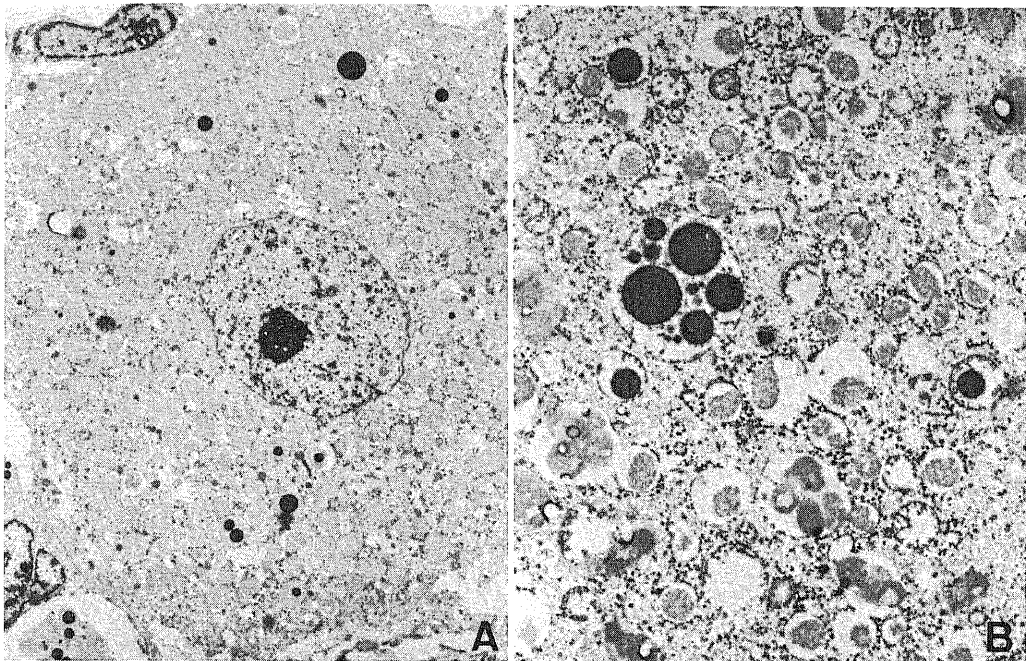


Fig. 9. A small (A) and large (B) neuron in the dorsal root ganglion. A. Numerous IEIs are seen. Some of them contain one dense homogeneous body or more. In the left lower corner a satellite cell with IEIs is observed.  $\times 2800$ . B. Intramitochondrial inclusion bodies appear in the cytoplasm, intermingling with IEIs.  $\times 7000$ .



Fig. 10. Choroidal cells containing IEIs with many small dense homogeneous bodies.  $\times 3500$ .

二層構造を示す。しかし薄切タ片上1個のIEIに1個の小体という組合せは少数で、小体は複数のことが多い。またIEIの大小と小体の大小も一致しない。これらの所見は細胞の種類によっても種々様々で、一定の相関を示さない。しかし小型のIEIには小体の出現はまれで、比較的大型の小体を含むIEIには小体を取り囲む微細顆粒状物質の層が薄い、という傾向は指摘できる。以上から、IEIはRERの槽内に微細顆粒状物質が徐々に蓄積して、薄切タ片上分離したRERの槽が互いに融合(槽の融合はリボゾームを伴った細胞質のIEI内出現、IEI周囲の細胞質のIEIへの湾入像から明らかである)して成長し、細胞質や核を圧排し、この間に蓄積した物質が化学組成の変化を受けて小体が形成され、更に時間の経過と共に小体も増大して行くものと推測される。各種の細胞に出現したIEIは、すべて同一の構造を呈していた。これは異なる細胞に共通のプロセスが存在し、蓄積物質はそれ以上の構造変化を全く受けず、次の段階へと代謝されないことを示唆する所見と思われる。

種々の条件下のヒトや実験動物において、神経細胞やその他の細胞に出現する様々なRERの槽内封入体が記載され<sup>19)~20)</sup>、この症例の小体に類似した均質で円

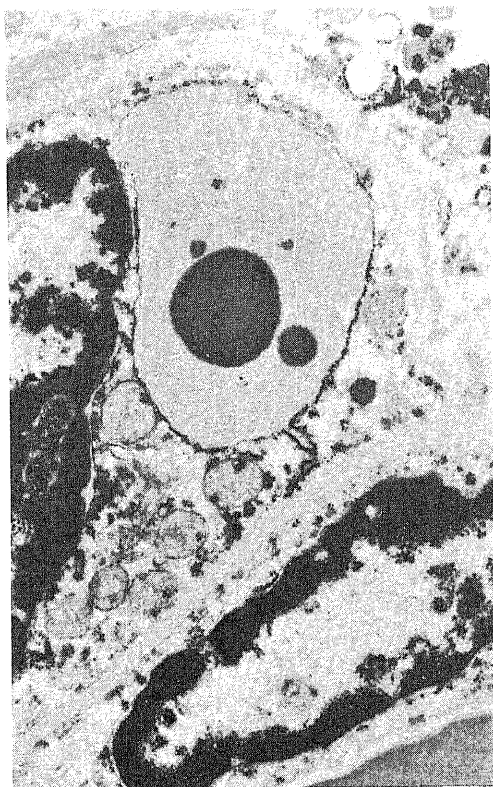


Fig. 11. A capillary pericyte with an IEI in the dentate nucleus. This IEI is directly connected with a RER-cistern.  $\times 14000$ .

形の dense body<sup>19)23)~26)</sup>, 微細顆粒状物質に類似の構造物<sup>21)22)</sup>, 細線維状構造物<sup>20)</sup>などが確認されている。これら封入体の出現の背景には RER 槽内の生成物の Golgi 装置への移送障害<sup>24)25)</sup>, 細胞自体の機能昂進<sup>19)26)</sup>, 単に細胞の持つ通常の機能<sup>21)</sup>などが指摘されているが、一方で遺伝性代謝異常の結果とする意見<sup>22)</sup>もある。いずれにせよこれらの報告は、小胞体内封入体が様々な状態のもとで様々な形態をとって出現し得ることを示している。この症例の IEI も、RER の槽内封入体であることは既に指摘したが、この症例の IEI のように広汎な出現様式を示す RER の槽内封入体の報告は見当たらない。

周知の如く、神経系を主座とする遺伝性代謝性疾患が多数報告され、一般に“neuronal storage disease” (腹部臓器を巻き込めば、“neurovisceral storage disease”)として一括され<sup>27)</sup>, 大多数は常染色体性劣性の遺伝形式をとっている。これらの疾患は主に脂質代謝障害を伴ない、欠損酵素の差異により形態の異なる

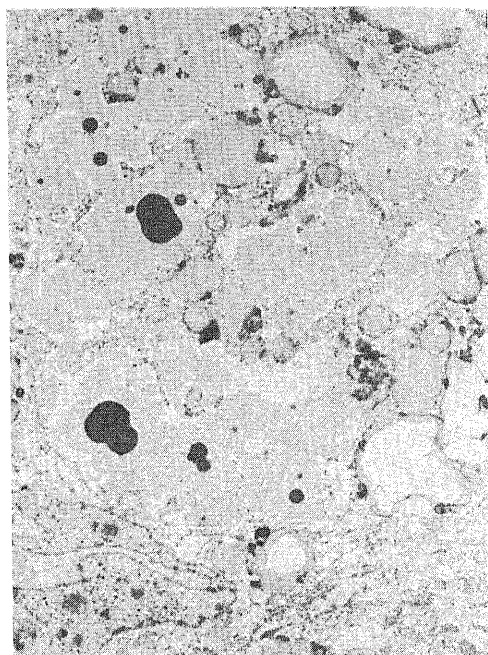


Fig. 12. IEIs of irregular shapes observed in a seminiferous cell.  $\times 3500$ .

様々な中間代謝産物が、神経細胞を始め種々の細胞に広汎に蓄積し、複雑かつ多彩な症状が顕現化する。この症例も血族結婚の存在と男女の同胞出現、多彩な臨床症状、神経系を主座とする広汎な IEI の出現などから、常染色体性劣性遺伝性疾患を有する可能性が高い。また今日までこの IEI に相当する封入体の記載は見当らず、この症例を含む 3 同胞例には、未報告の新しいタイプの遺伝性代謝性疾患の存在が強く示唆される。

## 結 論

進行性の運動失調、振戦、錐体路徴候、難聴、深部知覚障害、自律神経症状など多彩な神経症状と髄液 (CSF) 異常を伴い、血族結婚を有する 1 家系 3 同胞例を経験し、この内 1 同胞 (49 歳、男性) の剖検例を組織学的、組織化学的および電子顕微鏡的に検討し以下の結果を得た。

1. 中枢神経系 (CNS) では脳幹、小脳歯状核、脊髄中間灰白質の神経細胞、CNS 全体にわたるグリア細胞、脳室上衣細胞、脈絡膜上皮細胞、血管周皮細胞、末梢神経系では後根神経節、腹腔神経節、壁内神経節の神経細胞と外套細胞、これらの神経節と末梢神経のシュワン細胞、腎では遠位尿管上皮細胞、睾丸では曲精細管の精細胞と未同定の間質の細胞に特異な形態

を示す細胞質内エオジン好性封入体 (IEI) が出現した。

2. この IEI の出現以外には、神経実質の変性は軽度であった。しかし脈絡叢には萎縮、変性所見が観察され、IEI の出現頻度も極めて高度であった。

3. この IEI は組織化学的に脂質、糖質を欠き蛋白質から構成されていた。

4. この IEI は微細構造上、微細顆粒状物質からなり中心部に電子密度大な均質で円形の小体を含んでいた。

5. この IEI は融合、腫大した粗面小胞体の槽からなっていた。

以上の結果から、この症例の臨床症状および CSF の異常と病理所見との相関、IEI の組織化学的特性と微細構造上の特徴について考察し、この症例の疾病学的位置付けについて遺伝性代謝異常の観点から考察した。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、ご校閲を頂きました山口成良教授に深甚の謝意を表します。

この症例の病理組織標本は、本学第2病理学教室と教室の池田輝男技官によって作製され、また光顕と電顕写真は池田技官と電子顕微鏡センターの横田輝一技官のご協力を得ました。ここに記して心から感謝の意を表します。

山口成良教授の還暦を記念してこの論文を捧げます。

## 文 献

- 1) Greenfield, J. G.: The Spino-cerebellar Degenerations. 1st ed., p1-20, Blackwell, Oxford, 1954.
- 2) Zeman, W., Donahue, S., Dyken, P. & Green, J.: The neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten-Vogt syndrome). In P. G. Vinken & G. W. Bruyn (eds.), Handbook of Clinical Neurology, vol. 10. Leukodystrophies and Poliodystrophies, 1st ed., p558-679, North-Holland, Amsterdam, 1970.
- 3) Pallis, C. A., Duckett, S. & Pearce, A. G. E.: Diffuse lipofuscinosis of the central nervous system. Neurology, 17, 381-394 (1971).
- 4) Refsum, S.: Heredopathia atactica polyneuritiformis. Phytanic acid storage disease (Refsum's disease). In P. G. Vinken & G. W. Bruyn (eds.), Handbook of Clinical Neurology, vol. 21. System Disorders and Atrophies, part 1, 1st ed., p181-229, North-Holland, Amsterdam, 1975.
- 5) Kornzweig, A. L. & Bassen, F. A.: Retinitis

pigmentosa, acanthocytosis and hereditodegenerative neuromuscular disease. Acta Ophthalmol., 58, 183-187 (1975).

6) Rapin, I., Suzuki, K., Suzuki, K. & Valsamis, M. P.: Adult (chronic) GM<sub>2</sub> gangliosidosis. Atypical spinocerebellar degeneration in Jewish sibship. Arch. Neurol., 33, 120-130 (1976).

7) Johnson, W. G., Chutorian, A. & Miranda, A.: A new juvenile hexosaminidase deficiency disease presenting as cerebellar ataxia. Clinical and biochemical studies. Neurology, 27, 1012-1018 (1977).

8) Nakazato, T., Sato, T., Nakamura, T., Tsuji, S. & Narabayashi, H.: Adrenoleukodystrophy presenting as spinocerebellar degeneration. Eur. Neurol., 29, 229-234 (1989).

9) Agamanolis, D. P., Potter, J. L., Naito, H. K., Robinson, H. B. & Kulasekaran, T.: Lipoprotein disorder, cirrhosis, and olivopontocerebellar degeneration in two siblings. Neurology, 36, 674-681 (1986).

10) Marsden, C. D., Obeso, J. A. & Lang, A. E.: Adrenoleukomyeloneuropathy presenting as spinocerebellar degeneration. Neurology, 32, 1031-1032 (1982).

11) Beaver, D. L., Moses, H. L. and Genote, C. E.: Electron microscopy of the trigeminal ganglion. II. Autopsy study of human ganglia. Arch. Pathol., 79, 557-570 (1965).

12) Hirokawa, K.: Electron microscopic studies on pigment granules in the substantia nigra and locus coeruleus of the Japanese monkey (Maccaca fuscata yakui). Z. Zellforsch., 88, 187-203 (1968).

13) Sekiya, S., Tanaka, M., Hayashi, S. and Oyanagi, S.: Light and electron-microscopic studies of intracytoplasmic granules in the human locus coeruleus and substantia nigra. Acta Neuropathol (Berl.), 56, 78-80 (1982).

14) 佐々木彰一, 平野朝雄: 後根神経節細胞にみられる好酸性顆粒の検討. 神経内科, 19, 263-268 (1983).

15) 岸川正大: 加齢の超微形態学的変化, 15. 神経の加齢-脊髄および脊髄神経節の微細構造-. 医学のあゆみ, 137, 194-198 (1986).

16) 中村一郎, 勝川和彦, 山口成良, 伊崎公徳, 倉知正佳: ミオクローヌスてんかん脳 (変性型) の神経細胞に出現したエオジン好性封入体の光顕および電顕所

見. 十全医会誌, 95, 813-819 (1986).

17) **Peters, A., Palay, S. L. & Webster, H. deF.**: The Fine Structure of the Nervous System: the Neurons and Supporting Cells. 1st ed., p264-294, Saunders, Philadelphia, 1976.

18) 佐野 豊: 神経解剖学. 第1版, p83-84, 南山堂, 東京, 1974.

19) 中村一郎: 神経根の電子顕微鏡的研究, 特に神経線維の中核・末梢移行部について. 十全医会誌, 77, 284-312 (1968).

20) **Schochet, S. S. Jr., Wyatt, R. B. & McCormick, W. F.**: Intracytoplasmic acidophilic granules in the substantia nigra. Arch. Neurol., 22, 550-555 (1970).

21) **Kanerva, L. & Hervonen, A.**: New types of endoplasmic reticulum in neurons of the paracervical ganglion of the rat. Z. Zellforsch., 143, 505-515 (1973).

22) **Norman, W. G.**: Hyaline ("colloid") cytoplasmic inclusions in the motoneurons in associa-

tion with familial micrencephaly, retardation and seizures. J. Neurol. Sci., 23, 63-70 (1974).

23) **Peach, R. & Koch, W. E.**: A cytoplasmic inclusion in mouse trigeminal neurons. Am. J. Anat., 140, 439-444 (1974).

24) **Barron, K. D., Dentinger, M. P. & Koppen, A. H.**: Fine structure of neurons of the hypertrophied human inferior olive. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 41, 186-203 (1980).

25) 岡本幸一, 山口晴保, 平井俊策, 高玉真光: Olivary hypertrophy の病理学的研究 - 初期および基本的病理所見について - 臨床神経, 24, 1173-1180 (1984).

26) 黒住一昌: 小胞体の話. Part II. 滑面小胞体の種々相と粗面小胞体研究の進歩. 電子顕微鏡, 23, 150-160 (1988).

27) **Becker, L. E. & Yates, A.**: Inherited metabolic diseases. In R. L. Davis & D. M. Robertson (eds.), Textbook of Neuropathology. 1st ed., p284-371, Williams & Wilkins, Baltimore, 1985.

### Unusual Familial Ataxia with Cytoplasmic Inclusions - Histological, Histochemical and Ultrastructural Studies -

Ichiro Nakamura, Yuken Fukutani, Katsuji Kobayashi, Yasuhiro Kawasaki, Kenji Miyazu, Kazuhiko Katsukawa, Masayoshi Kurachi\*, and Hosaku Torii\*\*, Department of Neuropsychiatry, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa 920, \*Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama 930-01 and \*\*Department of Neuropsychiatry, Kanazawa Medical University, Uchinada 920-02 - J. Jusen Med. Soc., 98, 1137-1151 (1989)

**Key words** unusual familial ataxia, siblings, intracytoplasmic eosinophilic inclusion, rough-surfaced endoplasmic reticulum, autosomal recessive

### Abstract

Of two male and one female siblings with unusual familial ataxia, who fell ill in the latter part of their first decade and had a close consanguinity in the family, a male sibling autopsied was reported. He had various clinical manifestations, such as progressive ataxia, action tremors, pyramidal tract signs, auditory acuity impairment, deep sensory disturbances and autonomic dysfunctions, and constantly showed cerebrospinal fluid abnormality. On light microscopy, intracytoplasmic eosinophilic inclusions (IEIs) with or without intensely eosinophilic granules, were found in the neurons of the brain stem, cerebellar nuclei, intermediate grey of the spinal cord, dorsal root, celiac and intramural ganglia, and in the glial, ependymal, choroidal epithelial, satellite and Schwann cells. Moreover the IEIs were found in the epithelial cells of the distal tubules of the kidney and the convoluted seminiferous tubules of the testicle. Histochemically, the IEIs and their granules showed proteinaceous materials and an absence of lipids or carbohydrates. On electron



microscopy, the IEIs showed various sizes, measuring below  $10\mu\text{m}$  in diameter. They were composed of less dense, fine granular materials with or without rounded, homogeneous dense bodies, and were surrounded by a single membrane decorated with attached ribosomes. In the cytoplasm around the IEIs many free ribosomes were seen. Based on the present study, the presence of consanguinity and the affection on both male and female siblings suggest that unusual familial ataxia with the IEIs is a type of autosomal recessive inherited disorder. Furthermore the widespread occurrence of the IEIs in the central and peripheral nervous system, kidney and testicle suggests that this disorder is caused by an inherited metabolic error similar to that seen in neuronal or neurovisceral storage diseases.